

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B (L'essenziale in breve)

L'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) hanno riesaminato gli attuali schemi di vaccinazione contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B per i bambini con meno di 2 anni; raccomandano di adottare lo schema «2+1» per la vaccinazione di base dei lattanti che prevede la somministrazione di due dosi durante il primo anno di vita: una a 2 mesi e l'altra a 4 mesi. Si rinuncia alla terza dose all'età di 6 mesi, mentre la vaccinazione di richiamo («+1») è somministrata già a 12 mesi. Questo schema indica il numero minimo di dosi necessarie per garantire una buona protezione dei lattanti e dei bambini.

L'essenziale è brevemente riassunto qui di seguito. I dettagli dell'analisi della situazione epidemiologica, delle esperienze internazionali e dei dati sull'efficacia e sull'immunogenicità che stanno alla base di questo cambiamento sono illustrati nella versione completa dell'articolo che si trova nell'allegato.

PREMESSA

Gli schemi attualmente raccomandati per la vaccinazione dei lattanti e dei bambini fino ai 2 anni contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) ed eventualmente l'epatite B (DTP_a-IPV-Hib[-HBV]) sono stati sottoposti a riesame. Finora, prevedevano per la primovaccinazione la somministrazione di 3 dosi nel primo anno di vita (a seconda del rischio individuale a 2-4-6 o 2-3-4 mesi) e una dose di richiamo («+1») nel corso del secondo anno di vita (schema «3+1»). La necessità di un riesame è stata dettata da tre fattori: 1) la crescente complessità del calendario vaccinale dei bambini nei primi due anni di vita; 2) i frequenti ritardi nella vaccinazione di richiamo durante il secondo anno di vita o la sua mancata effettuazione; e 3) la situazione epidemiologica in Svizzera delle sei malattie infettive sopramenzionate. Alla luce dei diversi schemi vaccinali raccomandati a livello internazionale, il riesame perseguiva un duplice obiettivo: determinare lo schema di somministrazione del vaccino DTP_a-IPV-Hib(-HBV) in grado di garantire, per efficacia e accettazione da parte dei professionisti della salute e dei genitori, la migliore protezione possibile dei bambini nella prima infanzia e valutare

le possibilità di semplificare il calendario vaccinale sul piano pratico per migliorarne l'attuazione.

Ai fini del riesame sono stati considerati la copertura vaccinale e i dati epidemiologici per quanto concerne la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo B e l'epatite B in Svizzera come pure le esperienze maturate a livello internazionale, l'immunogenicità e l'efficacia di vari schemi vaccinali, l'accettazione, i vantaggi e gli svantaggi pratici di un cambiamento.

In base ai risultati del riesame, l'UFSP e la CFV raccomandano d'ora in poi di adottare per i bambini nati a termine lo schema «2+1» (2 dosi per la primovaccinazione più 1 dose di richiamo) con la somministrazione di vaccini combinati DTP_a-IPV-Hib-HBV.

NUOVI SCHEMI DI VACCINAZIONE CON VACCINI DTP_a-IPV-HIB-HBV

Schema di vaccinazione «2+1» (2-4-12 mesi) per i lattanti senza fattori di rischio

La vaccinazione raccomandata di base dei lattanti senza fattori di rischio contro la difterite, il tetano, la poliomielite, le infezioni invasive da Hib e l'epatite B segue uno schema vaccinale di 3 dosi, con 2 dosi per la primovaccinazione e una dose di richiamo anticipata a 12 mesi (schema «2+1»). Poiché la 3^a dose prevista finora dallo schema «3+1» all'età di 6 mesi non è più necessaria, occorre anticipare la somministrazione della dose «+1» all'inizio del secondo anno di vita onde garan-

tire il rinforzo tempestivo della risposta immunitaria e la riattivazione della memoria immunitaria. In seguito all'adeguamento della raccomandazione della vaccinazione di base contro l'epatite B [1] è di preferenza raccomandato l'uso di un vaccino combinato esavalente.

Nuovo schema per la vaccinazione raccomandata di base dei bambini di meno di 2 anni con i vaccini combinati DTP_a-IPV-Hib-HBV

- 3 dosi a 2, 4 e 12 mesi di età

Lo schema «2+1» non ha alcuna influenza sul secondo richiamo, che resta raccomandato tra 4 e 7 anni.

Schema di vaccinazione «3+1» (2-3-4-12 mesi) per i lattanti con fattori di rischio

Per i lattanti con un elevato rischio di complicazioni (prematuro <32 0/7 SG) si continua a raccomandare lo schema di vaccinazione accelerata con 4 dosi di vaccino a 2, 3, 4 e 12 mesi. L'anticipazione della 2^a e della 3^a dose permette di garantire una protezione per quanto possibile precoce. La dose di richiamo durante il secondo anno di vita è raccomandata ai 12 mesi di età (invece dell'intervallo tra 12 e 15 mesi).

Per quanto concerne i lattanti con meno di 5 mesi che frequenteranno una struttura di accoglienza collettiva (rischio di esposizione elevato) si raccomanda l'adozione dello schema di vaccinazione 2-4-12 mesi. Questa raccomandazione tiene conto del buon effetto protettivo contro le forme gravi di pertosse offerto dal vaccino già dopo la somministrazione di 1 e soprattutto 2 dosi e della raccomandazione di vaccinare le persone a stretto contatto con i lattanti. Se un lattante frequenta una struttura di accoglienza collettiva prima dei 4 mesi di età, si può valutare l'eventualità di somministrare su base individuale una dose supplementare di vaccino combinato DTP_a-IPV-Hib-HBV all'età di 3 mesi al fine di assicurare che due dosi di vaccino siano somministrate prima di entrare nella struttura.

Schema di vaccinazione per i lattanti con fattori di rischio (prematuro <32 0/7 SG) con un vaccino combinato DTP_a-IPV-Hib-HBV

- 4 dosi a 2, 3, 4 e 12 mesi di età

Effetti sugli schemi di recupero vaccinale raccomandati

Lo schema ridotto per la vaccinazione di base DTP_a-IPV-Hib non ha alcun effetto sugli schemi di vaccinazione DTP_a-IPV e Hib finora raccomandati per i bambini non vaccinati. L'unico cambiamento è che, a seconda dell'età, all'inizio del ciclo di vaccinazione devono essere somministrate al massimo 4 dosi di vaccino IPV anziché 5.

Schemi di vaccinazione raccomandati con vaccini combinati DTP_a-IPV-Hib(HBV) rispettivamente dTp_a-IPV per i bambini non vaccinati a seconda dell'età all'inizio dell'immunizzazione

4–11 mesi

- 3 dosi ai tempi 0, 1 e 8 mesi (DTP_a-IPV-Hib-HBV); 4^a dose a 4–7 anni (DTP_a-IPV o dTp_a-IPV), 5^a dose a 11–15 anni (dTp_a)

12–14 mesi

- 3 dosi ai tempi 0, 2 (DTP_a-IPV-Hib) e 8 mesi (DTP_a-IPV); 4^a dose a 4–7 anni (DTP_a-IPV o dTp_a-IPV); 5^a dose a 11–15 anni (dTp_a)

15 mesi–4 anni

- 3 dosi ai tempi 0 (DTP_a-IPV-Hib), 2 e 8 mesi (DTP_a-IPV); 4^a dose - almeno 2 anni dopo la 3^a dose - a 4–7 anni (DTP_a-IPV o dTp_a-IPV); 5^a dose a 11–15 anni (dTp_a)

5–7 anni

- 3 dosi ai tempi 0, 2 e 8 (DTP_a-IPV o dTp_a-IPV); 4^a dose - almeno 2 anni dopo la 3^a dose - a 11–15 anni (dTp_a-IPV)

8–10 anni

- 3 dosi ai tempi 0, 2 (dTp_a-IPV) e 8 mesi (dT-IPV senza p_a); 4^a dose - almeno 2 anni dopo la 3^a dose - a 11–15 anni (dTp_a-IPV)

11–15 anni

- 3 dosi ai tempi 0 (dTp_a-IPV), 2 e 8 mesi (dT-IPV).

ARGOMENTI PER IL PASSAGGIO ALLO SCHEMA DI VACCINAZIONE «2+1» (2-4-12 MESI)

La situazione epidemiologica attuale, le esperienze internazionali con i diversi schemi di vaccinazione come pure l'efficacia e l'immunogenicità dello schema «2+1» sono illustrati nella versione completa dell'articolo che si trova in allegato all'attuale numero di bollettino.

Requisiti epidemiologici necessari per il cambiamento

In Svizzera la difterite, il tetano, la poliomielite e le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo b sono sotto controllo grazie a coperture vaccinali da tempo elevate. Il rischio di esposizione all'Hib, ai poliovirus e al ceppo tossigenico della difterite è quindi molto basso per i lattanti in Svizzera. Per quanto concerne l'epatite B, il rischio di esposizione è generalmente molto basso (salvo nel caso di una madre affetta da epatite B cronica).

La pertosse rimane invece una malattia infettiva frequente, ma i decorsi gravi della malattia sono evitati in maniera efficace nei lattanti vaccinati. Tuttavia, nei primi 2–3 mesi di vita, i lattanti possono presentare delle forme gravi di pertosse, motivo

per cui devono essere adottate strategie aggiuntive (in particolare la vaccinazione delle donne in gravidanza) [2].

Sulla base dell'epidemiologia attuale delle malattie infettive sopramenzionate, è possibile passare a uno schema di vaccinazione con meno dosi vaccinali senza compromettere la buona protezione della popolazione.

Schema di vaccinazione con il numero minimo di dosi di vaccinazione necessarie per una buona protezione dei bambini fino all'età prescolare

Studi di efficacia (studi clinici o studi sul campo) mostrano che 2 dosi di vaccino seguite da 1 dose di richiamo somministrate nei primi mesi di vita garantiscono una buona protezione nel primo anno di vita contro le forme sintomatiche di difterite e di poliomielite, contro le malattie invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo b e le forme gravi di pertosse [3–8]. I dati sull'immunogenicità dopo la somministrazione di 2 dosi di vaccino antitetanico e la dose di richiamo successiva indicano una protezione equivalente rispetto a uno schema vaccinale «3+1» [9].

Nel caso della pertosse, appena somministrata la dose di richiamo ai 12 mesi di età, non c'è più differenza tra lo schema «2+1» e quello «3+1» (con dose aggiuntiva all'età di 6 mesi). Solo pochi lattanti traggono un beneficio da una 3^a dose vaccinale tra i 6 mesi di età e il richiamo a 12 mesi di età, poiché all'età di 6–11 mesi il rischio di complicazioni è già più basso rispetto ai lattanti più piccoli. Di conseguenza l'UFSP e la CFV partono dal presupposto che il cambiamento a uno schema «2+1» non avrà un impatto significativo sull'epidemiologia o sul carico della malattia.

Sulla base di tassi di sieroprotezione inferiori dopo uno schema di vaccinazione a 2 e 4 mesi di età, esiste un potenziale rischio che i lattanti siano meno protetti contro le malattie invasive da Hib fino al richiamo previsto ai 12 mesi. Tuttavia, una meta-analisi degli studi sull'efficacia [6, 7] non ha mostrato grandi differenze tra lattanti dopo 2 o 3 dosi di vaccino e l'attuale rischio molto basso di esposizione a Hib, pertanto non ci si aspetta che vi siano più casi di malattia nella fascia d'età tra i 5 e i 12 mesi. I dati sull'immunogenicità mostrano che uno schema di vaccinazione 2-4-12 mesi non influisce sull'immunità di gregge in presenza di tassi di copertura vaccinali costantemente elevati e non cambia il rischio di esposizione all'Hib.

L'esperienza maturata a livello internazionale a lungo termine con lo schema «2+1» in condizioni epidemiologiche comparabili fornisce **un'evidenza epidemiologica dell'efficacia** di questo schema. Da decenni in molti Paesi europei si raccomanda uno schema vaccinale che prevede la somministrazione di 2 dosi – anziché 3 – nel primo anno di vita (schemi 3-5 mesi). In questi Paesi, che presentano tassi di copertura vaccinale $\geq 90\%$, la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, le infezioni da Hib, l'epatite B e le loro complicanze sono controllate a un livello altrettanto elevato dei Paesi che adottano lo schema «3+1». L'adeguamento della strategia di vaccinazione

infantile è in linea con altri Paesi: negli scorsi anni molti di essi sono infatti passati dallo schema «3+1» a quello «2+1» con dosi a 2-4-11 mesi. In considerazione del basso rischio di esposizione al virus dell'epatite B nella prima infanzia in Svizzera e delle evidenze epidemiologiche e immunologiche di protezione a lungo termine, la vaccinazione contro l'epatite B nella prima infanzia può essere effettuata con uno schema «2+1».

Se si applica uno schema di vaccinazione «2+1», la **somministrazione per tempo della vaccinazione di richiamo** già all'età di 12 mesi è di fondamentale importanza. I dati sull'immunogenicità mostrano la necessità di una 2^a dose di richiamo all'età di 4-7 anni, anche se l'evoluzione dei tassi di sieroprotezione non presenta differenze dopo uno schema vaccinale «2+1» o «3+1». I dati sull'immunogenicità e l'esperienza di altri Paesi mostrano che la vaccinazione contro la poliomielite con un totale di 4 dosi d'IPV durante l'infanzia è sufficiente per avere una protezione a lungo termine.

Conclusione: a patto che si garantiscano un'elevata copertura vaccinale con 3 dosi e il rispetto tempestivo della somministrazione della dose di richiamo a 12 mesi, l'UFSP e la CFV concludono, sulla base delle evidenze epidemiologiche, cliniche e immunologiche, che il passaggio a uno schema di vaccinazione «2+1» a 2-4-12 mesi di età consente di garantire una buona protezione della popolazione con il numero minimo di dosi.

Fattibilità, accettazione ed effetto sui tassi di copertura vaccinale

Il passaggio allo schema di vaccinazione «2+1» a 2-4-12 mesi di età non dovrebbe avere un impatto negativo, semmai piuttosto positivo, sugli elevati tassi di copertura vaccinale. Il nuovo schema di vaccinazione è giudicato fattibile. Al fine di promuovere l'accettazione tra i medici e i genitori della raccomandazione di effettuare tre vaccinazioni (DTP_a-IPV-Hib-HBV, antipneumococcica e MOR) all'età di 12 mesi e di garantire un'elevata copertura vaccinale, è stata elaborata una guida di supporto all'attuazione. Sulla base di studi di efficacia e sicurezza, la somministrazione simultanea dei tre vaccini è possibile e raccomandata tanto quanto la loro somministrazione a intervalli preferibilmente ravvicinati.

Lo schema di vaccinazione ridotto «2+1» con tempi di vaccinazione precisi (anziché intervalli) permette di migliorare la somministrazione in tempo utile della vaccinazione di richiamo, di uniformare il calendario vaccinale per i lattanti e di renderlo più semplice per i medici vaccinatori e i genitori. Riguardo alla vaccinazione DTP_a-IPV-Hib-HBV e a quella contro gli pneumococchi, si raccomanda di adottare lo stesso schema di vaccinazione «2+1» per tutti i lattanti senza fattori di rischio.

Impatto sulla spesa sanitaria

Riducendo di una dose il numero di vaccinazioni somministrate nel primo anno di vita si ottiene un certo risparmio sui costi.

CONSEGUENZE PER L'ATTUAZIONE PRATICA

Fattibilità

Lo schema di vaccinazione ridotto «2+1» (2-4-12 mesi) è stato raccomandato temporaneamente in Svizzera in risposta alla penu-

ria di vaccini DTP_a-IPV-Hib-HBV nel 2016; in quell'occasione non sono stati segnalati particolari problemi nell'attuazione della raccomandazione. Segue inoltre il calendario di consultazioni di controllo pediatrico raccomandato dalla Società svizzera di pediatria.

Vaccini pediatrici autorizzati DTP_a-IPV-Hib(-HBV)

Attualmente in Svizzera sono disponibili tre vaccini combinati, di cui uno esavalente (DTP_a-IPV-Hib-HBV) e due pentavalenti (DTP_a-IPV-Hib), come pure dei vaccini monovalenti contro HBV e Hib. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha autorizzato gli schemi di vaccinazione 3+1 e 2+1. Gli Stati membri hanno la scelta di utilizzare l'una o l'altra opzione a seconda delle proprie raccomandazioni nazionali. Finora 12 Paesi europei hanno introdotto lo schema vaccinale 2+1, di cui 10 Stati membri dell'UE. Lo schema di vaccinazione «2+1» per i vaccini combinati attualmente disponibili in Svizzera non è autorizzato da Swissmedic. Poiché non si tratta di somministrare una dose di vaccino non autorizzato, ma di «rinunciare» a una dose prevista in uno schema vaccinale autorizzato continuando a garantire una buona protezione della popolazione, il cambiamento non ha alcun effetto sul rimborso da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie. Pertanto, lo schema 2+1 è espressamente raccomandato dalla CFV e dall'UFSP. Uno schema di vaccinazione contro l'epatite B che prevede la somministrazione di 3 dosi corrisponde allo schema standard autorizzato del vaccino pediatrico monovalente corrispondente. Anche il vaccino monovalente Hib è autorizzato per lo schema «2+1» per lattanti.

Guida per la somministrazione simultanea di 3 vaccini all'età di 12 mesi

Un vaccino combinato esavalente (DTP_a-IPV-Hib-HBV) può essere somministrato contemporaneamente al vaccino antipneumococcico (PCV13) e al vaccino contro morbillo, orecchioni e rosolia (MOR) [10–14]. Studi clinici hanno evidenziato che questo non influisce sulla risposta immunitaria e sul profilo di sicurezza dei vaccini somministrati.

Di conseguenza, si raccomanda la somministrazione all'età di 12 mesi di tutte e tre le dosi (1 dose DTP_a-IPV-Hib-HBV, 1 dose PCV13 e 1 dose MOR) in un'unica seduta vaccinale. I vaccini possono anche essere somministrati in due sedute a brevi intervalli l'una dall'altra. Le vaccinazioni contro DTP_a-IPV-Hib-HBV e pneumococchi devono essere terminate prima dei 13 mesi di età. La vaccinazione contro DTP_a-IPV-Hib-HBV può essere effettuata anche prima dei 12 mesi di età ma non prima dell'età minima di 11 mesi per motivi di maturazione immunitaria. Sulla base della stima del rischio individuale di esposizione al morbillo, la somministrazione della seconda dose di MOR è possibile tra 12 e 15 mesi di età.

Accettazione

L'UFSP e la CFV prevedono che lo schema semplificato di vaccinazione infantile DTP_a-IPV-Hib-HBV con meno iniezioni sarà accettato positivamente dai genitori e dai medici vaccinatori. Pertanto, gli elevati tassi di copertura vaccinale non sono a rischio, anzi sono destinati a crescere.

Un fattore di rischio che può influire sull'accettazione e l'attuabilità del nuovo schema di vaccinazione è il tempo di sommini-

strazione all'età di 12 mesi, visto che a quell'età la vaccinazione di richiamo DTP_a-IPV-Hib-HBV raccomandata si aggiunge a quella antipneumococcica e alla 2^a dose di MOR. Sebbene non vi siano motivi medici o immunologici contrari alla somministrazione simultanea di tutte e tre le iniezioni, secondo un sondaggio online condotto nel 2015 dall'UFSP e dalla CFV la maggior parte dei medici vaccinatori somministra al massimo due iniezioni per seduta; si prevede una posizione analoga da parte dei genitori. Se del caso, sarà comunque sempre possibile somministrare il 3^o vaccino in una seduta vaccinale supplementare (vedi capitolo precedente).

Ulteriori informazioni

La versione completa dell'articolo «Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema <2+1> per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B» si trova in allegato a questo numero del Bollettino ed è inoltre ottenibile in forma PDF al link seguente: www.bag.admin.ch/calendariovaccinale.

Contatto

Ufficio federale della sanità pubblica
Unità di direzione Sanità pubblica
Divisione Malattie trasmissibili
Telefono 058 463 87 06

Autori

Ufficio federale della sanità pubblica
Commissione federale per le vaccinazioni

Riferimenti

1. Ufficio federale della sanità pubblica, Commissione federale per le vaccinazioni. Adattamento delle raccomandazioni per la prevenzione dell'epatite B. Boll UFSP 2019 (13): 48–51.
2. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Recommandations pour la prévention de la coqueluche. Directives et recommandations. Berne: OFSP, 2017.
3. Bisgard KM, Rhodes P, Hardy IR, Litkina IL, Filatov NN, Monisov AA et al. Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: A case-control study in Russia. J Infect Dis 2000;184:7.
4. World Health Organisation. Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. Weekly epidemiological record 2017(31):417-436.
5. World Health Organisation. Polio vaccines: WHO position paper – March 2016. Weekly epidemiological record 2016(12):145–168.
6. World Health Organisation. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – September 2013. Weekly epidemiological record 2013(39):413–428.
7. Thumburu KK, Singh M, Das RR, Jaiswal N, Agarwal A, Kumar A et al. Two or three primary dose regime for *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: meta-analysis of randomized controlled trials. Therapeutic advances in vaccines 2015;3(2):31–40.
8. WHO SAGE pertussis working group. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines 26-27. August 2014 meeting. Geneva, Switzerland; 2014. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1.
9. World Health Organisation. Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. Weekly epidemiological record 2017(6):53-76.
10. Zepp F, Schmitt H-J, Cleerhout J, Verstraeten T, Schuerman L, Jacquet J-M. Review of 8 years of experience with Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). Expert review of vaccines 2009;8(6):663–78.

11. Deichmann KA, Ferrera G, Tran C, Thomas S, Eymin C, Baudin M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad ®) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12-23-month-old infants. *Vaccine* 2015;33(20):2379–86.
12. Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clinical and vaccine immunology CVI* 2010;17(6): 1017–26.
13. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;28(25):4192–203.
14. European Medicines Agency. Infanrix Hexa: EPAR Product information. Annex I: Summary of product characteristics 2008 [updated 2018 May 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/infanrix-hexa-epar-product-information_en.pdf.